

# Tyypin 1 diabeetikkojen kolesteroliarvot ja hoitotasapaino Tyksissä

Valtteri Santanen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Lääketieteen tiedekunta  
Turun yliopisto  
Syyslukukausi 2021  
Vastuhenkilö: Harri Niinikoski

## Sisällysluettelo

### 1 Abstrakti s.3

### 2 Johdanto s.4

#### 2.1 Diabeteksen epidemiologia s.4

#### 2.2 Diagnostiikka s.4

#### 2.3 Hoito s.5

##### 2.3.1 Diabeteslääkkeet ja insuliinikorvaushoito s.5

##### 2.3.2 Pumppuhoito s.5

##### 2.3.3 Monipistoshoido s.5

##### 2.3.4 Ravitseminen s.6

##### 2.3.5 Liikunta s.6

#### 2.4 Hoidon ongelmat s.6

##### 2.4.1 Hypoglykemia s.6

##### 2.4.2 Hyperglykemia s.7

##### 2.4.3 Ketoasidoosi s.7

##### 2.4.4. Dyslipidemia s.7

##### 2.4.5. Hypertensio s.7

##### 2.4.6 Pitkäaikaishoito s.8

### 3 Aineisto ja menetelmät s.9

### 4 Tulokset s.9

#### 4.1 Dyslipidemia s.10

#### 4.2. Hoitotasapaino s.11

### 5 Pohdinta s.13

### 6 Lopuksi s.15

### 7 Lähteet s.15

## 1. Abstrakti

Kartoitimme Turun yliopistollisen sairaalan tyypin 1 diabeetikkolasten hoitotasapainoa sekä heidän kolesteroliarvojaan ja niiden yhteyksiä toisiinsa. Tutkimuksessa keskitytään suurelta osin glykolysoituneeseen hemoglobiiniin (HbA1c), joka kertoo pitkäaikaisesta verensokerin tasapainosta ja on kansainvälisesti käytetty hoitotasapainon mittari. Tutkimusaineisto kerättiin retrospektiivisesti potilaiden vuosikontrollien yhteydessä otetuista laboratoriokokeista ja muista potilastiedoista. Mukana olivat iästä riippumatta kaikki Tyksin tyypin 1 diabetesta sairastavat lapset ja nuoret.

Diabeetikkolasten (n=240) kokonaiskolesterolin keskiarvo oli 4,3 mmol/l (SD 0,77 mmol/l), LDL:n 2,56 mmol/l (0,71 mmol/l), HDL:n 1,65 mmol/l (0,38 mmol/l) ja triglyseridien 0,83 mmol/l (SD 0,45 mmol/l). Tytöillä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi LDL- ja kokonaiskolesterolipitoisuus kuin pojilla ( $p<0.001$ ). 25 potilaalla (10,4% kaikista; 19 tyttöä, 6 poikaa) LDL-pitoisuus oli yli 3,5 mmol/l. Heidän keskimääräiset HbA1c- ja kolesterolipitoisuutensa erosivat koko aineiston vastaavista (66,4 mmol/mol, SD 12,9 mmol/mol) ollen HbA1c 73,6 mmol/mol (95%CI 67,1; 80,2 mmol/mol), triglyseridit 1,3 mmol/l (95%CI 1,08; 1,51 mmol/l). Kymmenen potilaan (8 tyttöä, 2 poikaa) LDL-pitoisuus oli yli 4,0 mmol/l; heidän HbA1c:n keskiarvo oli 71,3 mmol/mol (95%CI 64,3; 78,3 mmol/mol) ja triglyseridien keskiarvo 1,45 mmol/l (95%CI 0,94; 1,96 mmol/l).

Diabeetikkolasten ja -aikuisten HbA1c:n tavoitearvo on  $<53$  mmol/mol. Aineistossamme HbA1c:n keskiarvo oli 66,4 mmol/mol eli merkittävästi yli tavoitteen. Pumppuhoidossa olleiden HbA1c oli noin 4,6 % alempi kuin pistoshoidossa olleiden, mutta tämä ero ei kuitenkaan saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (pumppuhoito 65,6 mmol/mol, pistoshoito 68,3 mmol/mol,  $p=0.14$ ). HbA1c-pitoisuus korreloi potilaiden tutkittavien ikään ( $r=0.31277$ ,  $p<0.001$ ), HDL/kokonaiskolesterolin suhteeseen ( $r=-0.21697$ ,  $p<0,001$ ) ja kokonaiskolesterolipitoisuuteen ( $r=0.18940$ ,  $p=0.0032$ ).

Nykyteknologia on edistänyt diabeteksen hoitoa huomattavasti ja HbA1c:n tavoitearvoa on sen myötä laskettu alemmaksi. Tulostemme perusteella Tyksin lapsidiabeetikkopotilaat eivät keskimäärin päässeet hoitotavoitteeseen. Hoitomenetelmistä ei löytynyt huonoa hoitotasapainoa selittävää tekijää. Huono hoitotasapaino johtuu ilmeisimmin lukuisista eri tekijöistä, kuten liikuntatottumuksista, ruokavaliosta ja hoitomyöntyvyydestä. Tulokset viittaavat siihen, että huono hoitotasapaino kulkee osittain käsi kädessä huonojen rasva-arvojen (korkea LDL- ja triglyseridipitoisuus, matala HDL-pitoisuus) kanssa.

## 2. Johdanto

Diabetes määritellään verensokerin kohonneeksi pitoisuudeksi. Se voi johtua monista diabetestyypeistä. Lapsilla ja nuorilla yleisin on tyyppi 1 diabetes (insuliinipuutosdiabetes, T1D) ja aikuisilla tyyppi 2 diabetes (T2D), johon liittyy insuliiniresistenssi ja usein lihavuus. Muita diabeteksen muotoja ovat mm. raskausdiabetes ja monogeeninen diabetes (MODY). Eri diabetestyyppejä voidaan hoitaa eri tavoin, esimerkiksi pelkästään ruokavaliolla (osa tyyppi 2 diabeetikoista) tai toisaalta aina myös insuliinilla (T1D).

Tyypin 1 diabeteksen (T1D) ilmaantuvuus on Suomessa suurinta maailmassa ja sen insidenssi on noin 62/100 000. Vuosittain noin 500-600 lasta tai nuorta Suomessa sairastuu T1D:hen. Kyseessä on yleensä lapsuus- tai nuoruusiässä puhkeava sairaus, johon liittyy autoimmuunitapahtuma, jossa haiman insuliinia tuottavat Langerhansin solusaarekkeet tuhoutuvat. T1D vaatii alusta alkaen insuliinihoitoa, sillä hoitamattomana se johtaa ketoasidoosin kautta kuolemaan. Yleisimmät hoitomuodot ovat monipistos- ja pumppuhoito, jotka molemmat ovat toimivia vaihtoehtoja. Eri ikäisillä voidaan käyttää eri hoitomuotoja.

Varhainen sydän- ja verisuonitauti on diabeteksen merkittävä liitännäissairaus. Yksi sen tärkeimmistä riskitekijöistä on korkea veren LDL-kolesterolipitoisuus. Tällä hetkellä suositusten mukaan T1D-potilaiden LDL-kolesterolin viitealue on alle 2,5 mmol/l tai peräti alle 1,8 mmol/l, mikäli potilaalla on diabeteksen lisäksi muita verisuonitautien riskitekijöitä. Viitealueen ylittyessä tulee aloittaa lääkehoito, yleensä statiinihoito, ellei konservatiivisella hoidolla ole riittävää vastetta. Ei ole tiedossa, miten hyvin lapsilla ja nuorilla tämä hoitotavoite maassamme toteutuu.

### 2.1 Diabeteksen epidemiologia

Suomessa on yhteensä noin 400 000 diabeetikkoa, joista noin 50 000 sairastaa T1D:a. Lisäksi uskotaan 100 000 sairastavan tietämättään T2D:tä. T1D:n sairastuminen lisääntyi 3,5 %:lla vuosittain 1992-2002 välisenä aikana mutta on tämän jälkeen vakiintunut lähes samalle tasolle. Tietoa siitä, miksi ilmaantuvuus nousi kyseisinä vuosina, ei ole tiedossa, joskin taustalla ovat saattaneet vaikuttaa tuntemattomat ympäristötekijät.

T1D:hen sairastumisen riski on 5-8 %, jos sisaruksella tai toisella vanhemmilla on todettu T1D. Vielä toistaiseksi ruokavaliosta tai elintavoista ei ole löytynyt ehkäisykeinoja T1D sairastumiselle. Riskiä sairastumiselle voidaan kuitenkin ennustaa kattavilla HLA- ja autovasta-aine- sekä aineenvaihduntatutkimuksilla, joita tehdään maassamme käynnissä olevissa tutkimushankkeissa laajasti. (Harjutsalo V ym. 2005, Harjutsalo V ym. 2006).

### 2.2 Diagnostiikka

Diabeteksen määritelmä on paastoglukoosiarvo vähintään 7 mmol/l ja/tai 2-tunnin arvo oraalisessa sokerirasituskokeessa yli 11 mmol/l. Oireettomalta henkilöltä tulokset tulee varmistaa toisen kerran. Diabeteksen diagnostiikka eri diabetestyyppien välillä ei ole yksiselitteistä. T1D:n diagnostiikkaa helpottavat sen tyypilliset oireet (laihtuminen, jatkuva jano ja lisääntynyt virtsaaminen) ja laboratoriotutkimukset. Sukuanamneesi ja muiden sairauksien selvittäminen kuuluvat diagnostiikkaan. Diagnoosin kannalta ketoasidoosin toteaminen, autovasta-aineiden (ICA, GD, IAA, IA2A) ilmaantuminen ja matala C-peptidin arvo viittaavat vahvasti T1D:seen.

## 2.3 Hoito

Koska T1D on sairaus, josta ei nykyhoidon avulla ei pystytä paranemaan, on hoidon tavoitteena mahdollisimman tasapainoinen, oireeton ja normaalin pituinen elämä ilman sairauden vakavia komplikaatioita. Hoidon päätavoitteisiin kuuluvat verensokerin, kolesteroliarvojen ja verenpaineen hallinta. Verensokeripitoisuus pyritään ravitsemuksen, liikunnan ja insuliinihoidon avulla saada vaihtelevaan mahdollisimman fysiologisesti. Suomessa insuliinipuutoksen hoitona käytetään lapsilla käytännössä aina monipistos- tai pumppuhoitoa. Potilaiden hoitomuodot ja -tavoitteet ovat aina yksilöllisiä riippuen elämäntilanteesta ja omahoidon voimavaroista.

### 2.3.1 Diabeteslääkkeet ja insuliinikorvaushoito

T1D:ssä insuliinikorvaushoito on välttämätön, koska haima ei heillä pysty sitä tuottamaan. Insuliinikorvaushoito voidaan toteuttaa pumppu- tai monipistoshoidolla tai joillain (aikuis)potilailla vielä harvemmillä pistoksilla. Hoitomuoto valitaan aina yksilöllisesti. Muita diabeteslääkkeitä T1D:ssä on metformiini, jota voidaan joskus käyttää ylipainoisilla potilailla, joskin sen hyödyistä on puutteellista tietoa. SGLT2:n estäjien ja GLP-1-analogien käyttöä T1D:n hoidossa tutkitaan, mutta toistaiseksi niillä ei ole käyttöaihetta ainakaan lasten tyyppin 1 diabeteksessa.

### 2.3.2 Pumppuhoito

Pumppuhoidossa insuliinipumppu annostelee pikavaikutteista insuliinia suoraan ihon alle jatkuvana infuusiona. Ateria- ja muut lisäinsuliinit otetaan pumpun avulla boluksina samoin periaattein kuin monipistoshoidossakin. Pumppuihin voidaan liittää jatkuva ihonalauskudoksen glukoosipitoisuuden seuranta, joka helpottaa hoitoa, mutta ei silti kokonaan poista verensokerin mittausta kapillaariverestä. Tutkimusten mukaan pumppuhoidon avulla saatetaan saavuttaa matalampi HbA1c, pienempi hypoglykemien määrä ja myös pienempi ketoasidoosista johtuvien sairaalahoitojen määrä verrattuna monipistoshoitoon (Johnson, S.R. ym. 2013). Pumppuhoitoa monipistoshoitoon verratessa ei suoraa elämänlaatua parantavaa vaikutusta ole toistaiseksi pystytty osoittamaan. Insuliinipumppuhoidon suorat kustannukset ovat monipistoshoittoa suuremmat, mutta mikäli pumppuhoidolla päästään parempaan hoitotasapainoon kuin monipistoshoidolla, epäsuorat ja pitkäaikaiskustannukset tasoittavat kustannuseroja.

### 2.3.3 Monipistoshoido

Monipistoshoido on vanhempi hoitomuoto kuin insuliinipumppuhoito. Pistettäviä insuliineja on markkinoilla monia ja niiden valinnat riippuvat yksilöllisistä tarpeista. Monipistoshoidossa käytetään yleensä perusinsuliinina pitkävaikutteista insuliinia (nykyisin useimmiten erittäin pitkävaikutteisia insuliinianalogeja) ja aterioiden yhteydessä ja tarpeen mukaan muutenkin pikavaikutteista insuliinia. Pikavaikutteisista insuliineina käytetään nykyään useimmiten ultranopeasti vaikuttavia insuliinianalogeja. Aiemmin yleiset 2- ja 3-pistoshoidot ovat lähes kokonaan hävinneet modernien hoitomuotojen tieltä.

#### 2.3.4 Ravitseminen

Diabetesta sairastaville suositellaan normaalien ravitsemussuositusten mukaista ruokavaliota, jossa hiilihydraattien osuus on 45-60%, rasvojen 25-40% ja proteiinin 10-15% energiasta (Ravitsemustiede, 8. uudistettu painos, Duodecim 2021). Puhtaan sokerin ja tyydyttyneen rasvan osuuksien tulisi olla alle 10 E% ja pehmeitä rasvoja tulisi suosia. Diabeetikon tulee kuitenkin hallita hiilihydraattilaskenta, jonka mukaan ateriainsuliini sekä pumppu- että monipistoshoidossa annostellaan. Riippuen insuliinin vaikutusnopeudesta diabeetikko arvioi joko ennen ruokailua tai ruokailun aikana 5-10 gramman tarkkuudella, kuinka paljon ruoka sisältää hiilihydraatteja ja insuliinia annostellaan tämän mukaan. Tutkimusten mukaan parempi hiilihydraattien arviointikyky on yhteydessä parempaan hoitotasapainoon. (American Diabetes Association 2017)

#### 2.3.5 Liikunta

Kaikille diabeetikoille suositellaan liikuntaa. Säännöllinen liikunta vähentää T1D:ssä – ja myös T2D:ssä – etenkin insuliiniresistenssiä ja täten vähentää tarvittavan insuliinin määrää. Lisäksi säännöllinen liikunta auttaa painonhallinnassa ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden hallinnassa. T1DM:ää sairastavan kuitenkin tulee olla tarkka insuliinin ja hiilihydraattien annosteluiden kanssa ennen ja jälkeen liikunnan. Erilaiset liikunnanmuodot vaikuttavat vaihtelevilla tavoilla verensokeriin. Aerobisella ja pitkäkestoisella liikunnalla on verensokeria alentavaa vaikutusta ja se vähentää tarvittavan insuliinin annostelua huomattavasti. Vastaavasti kova intensiivinen harjoittelu lisää stressihormonien eritystä ja on yleisin syy hyperglykemiaalle urheilusuorituksen jälkeen. Liikunnan jälkeinen verensokerin sensorointi on tärkeää, koska sen verensokeria alentava vaikutus voi ilmetä jopa vasta 24h kuluttua. On vielä kuitenkin epäselvää millainen ja minkä kestoinen liikunta olisi parasta tyyppin 1 diabeetikolle. (Chimen M ym. 2013).

### 2.4 Hoidon ongelmat

Tyyppin 1 diabeetikoilla tavataan sairauteen liittyen akuutteja sekä pitkäaikaishäiriöitä. Akuutteja häiriöitä ovat hypoglykemia ja hyperglykemia, joka voi johtaa hoitamattomana ketoasidoosiin. Tyypillisiä pitkäaikaishäiriöitä ovat mikro- ja makrovaskulaarishäiriöt, joita ovat retino-, neuro-, ja nefropatia, ja kohonnut riski sydän- ja verisuonitauteihin. Dyslipidemia ja hypertensio ovat diabeetikoilla erityisen haitallisia jo perussairauteen muutenkin liittyvän suuren verisuonitautiriskin vuoksi.

#### 2.4.1 Hypoglykemia

Hypoglykemialla tarkoitetaan tilaa, jossa verensokeri laskee alle 4,0 mmol/l:n. Se voi olla oireinen tai oireeton. Insuliinipuutos diabeteksessa ajoittaisten hypoglykemioiden välttäminen kuitenkin on erittäin haastavaa, koska hoitotavoite on normoglykemia ja matala HbA1c. Lievät hypoglykemiat, varsinkin päiväaikaan esiintyessään, eivät ole vaarallisia, vaan kuuluvat diabeetikon normaaliin

elämään. Tutkimus on osoittanut, että aikuinen T1D-potilas kokee hypoglykemian oireita keskimäärin 2 kertaa viikossa ja 30-40 %:lle tulee vakava hypoglykemia 1-3 kertaa vuodessa (International Hypoglycaemia Study Group 2015). Lievä hypoglykemia hoidetaan syömällä ja insuliiniannostelua tarvittaessa muuttamalla; vakava hypoglykemian saattaa vaatia glukagonihoidon tai suonensisäisen glukoosi-infuusion.

#### 2.4.2 Hyperglykemia

Hyperglykemiaa hoidetaan T1D potilailla insuliiniannosta lisäämällä. Tärkeintä diabeetikon mikro- ja makrovaskulaarikomplikaatioiden estossa on nimenomaan hyperglykemian välttäminen ja hoito. Pitkään jatkunut hyperglykemia vaikuttaa myös kognitiivisella tasolla muistiin, mielialaan ja väsymykseen.

#### 2.4.3 Ketoasidoosi

Diabeettinen ketoasidoosi on T1D:hen liittyvä akuutti hätätilanne, johon johtaa yleensä insuliinien käytön laiminlyönti ja/tai akuutti muu sairaus. Insuliinin puutos johtaa kudosten alhaiseen glukoosipitoisuuteen, jolloin keho alkaa tuottaa rasvakudoksen rasvahapoista energiaa ja samalla muodostuu happamia ketoaineita. Pitkään jatkunut insuliinipuutos johtaa tyypillisesti vatsakipuun, oksenteluun, lisääntyneeseen virtsaneritykseen ja asetonin hajuun hengityksessä. Ketoaineet voidaan mitata laboratoriossa tai pikamittarilla (OHBT) ja asidoosi verikaasuanalyysillä. Ketoasidoosi on luokiteltu vakavaksi, jos veren pH on alle 7,0 ja tällainen vakava ketoasidoosi edellyttää aina sairaalahoitoa. Ketoasidoosille altistaa mm. tuore tyypin 1 diabetes, insuliinin pistämättä jättäminen, pumppuhoidon tekninen ongelma, infektiot, kortisonihoito tai lisääntynyt insuliiniresistenssi. Ketoasidoosin hoidossa tärkeintä on insuliinihoito, riittävä nesteytys ja elektrolyyttivajeiden hoito.

#### 2.3.4 Dyslipidemia

T1D:ssä LDL:n tavoitetaso aikuisilla on <2,5 mmol/l, ja peräti <1,8 mmol/l, mikäli diabeetikolla on mikro- tai makrovaskulaarikomplikaatioita tai muita riskitekijöitä valtimosairauksiin. HDL:n tavoite on naisilla >1,2 mmol/l ja miehillä >1,0 mmol/l ja triglyseridien <1,7 mmol/l.

Suomalaisen käypä hoito suositusten mukaisesti dyslipidemioita diabeetikolapsilla ja -nuorilla tulisi hoitaa statiineilla, jos LDL on toistetusti tehokkaan ravitsemushoidon jälkeen yli 4,0 mmol/l. Hoidon rajana on kansainvälisessä suosituksessa pidetty arvoa 3,4 mmol/l (Daniels SR ym. 2008). Suomessa terveillä lapsilla ja nuorilla ei ole systemaattista lipidien seurantaa, mutta diabeetikolapsilta ja -nuorilta seurataan lipidiarvoja säännöllisesti. Tiedetään, että diabetes on yksi tärkeimmistä kardiovaskulaaristen sairauksien riskitekijöistä. On kiistatonta näyttöä siitä, että koholla oleva LDL-pitoisuus on suuri riski kardiovaskulaarisiin päätetapahtumiin diabeetikoilla ja kohonnutta LDL-pitoisuutta pitäisi hoitaa statiineilla kaikilla diabeetikoilla.

#### 2.3.5 Hypertensio

Aikuisdiabeetikon verenpaineen tavoite on <140/<80mmHg, joskin yksilöllisesti tavoitteet voivat olla alhaisemmat esim. albumiurian takia. Kohonnutta verenpainetta tulee hoitaa alussa

elämätapainterventioilla, esim. ruokavaliolla ja liikunnalla. Jos hyöty jää riittämättömäksi, tulee diabeetikolla ensisijaisesti aloittaa joko ACE-estäjä tai ATR-salpaaja. Verenpainetta tulee hoitaa siten, ettei potilaalle ilmene vaikeita sivuvaikutuksia, esim. hypotensiosta johtuva ortostatismia.

Tutkimusten mukaan 4-7%:lla diabeetikkolapsista ja -nuorista on hypertensio, kun taas vastaava luku on terveillä lapsilla ja nuorilla 1-4% (Knerr I ym. 2008).

#### 2.4.6 Pitkäaikaishäiriöt

##### Retinopatia

Retinopatia on yleinen diabeteksen lisäsairaus, joka kehittyy 20 sairausvuoden jälkeen jopa n. 80-100%:lle tyypin 1 diabeetikoista (Henricsson M ym. 1996). Diabeettinen retinopatia jaetaan kliinisesti taustaretinopatiaan ja proliferatiiviseen retinopatiaan. Retinopatia voi olla täysin oireeton pitkään, ja siksi sitä tulee seuloa säännöllisesti. Silmiin ilmenevien oireiden ilmaantuessa tulee hakeutua pikaisesti silmälääkäriin. Jos retinopatia on kehittynyt vaikeaksi, sitä voidaan hoitaa laserhoidolla. Retinopatian estämiseksi diabeteksen hyvän hoitotasapainon saavuttaminen ja muiden riskitekijöiden (mm. tupakoinnin) välttäminen on hyvin tärkeää.

##### Neuropatia

Diabeettisen neuropatian patofysiologiaa ei tunneta täysin, mutta tiedetään, että hyperglykemia on sen suurin riskitekijä. Suuressa (6487 diabeetikkoa) aineistossa, jossa analysoitiin tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoita, havaittiin 28,5 %:lla potilaista neuropatiaa, ja riskiä lisäsi potilaan korkea ikä ja sairauden kesto. Neuropatia oli yleisempi tyypin 2 diabeetikoilla. Neuropatia luokitellaan kolmeen luokkaan: poly-, mono- ja autonomiseen neuropatiaan. Yleisimmät neuropatian muodot diabeetikolla ovat perifeerinen neuropatia ja autonominen neuropatia. Suurin osa perifeerisistä neuropatioista voi olla täysin oireettomia, mikä altistaa erityisesti diabeettisille jalkahaavoille. Jalkahaavojen komplisoituessa joudutaan edelleen valitettavan usein turvautumaan amputaatioon.

##### Nefropatia

Nefropatialla tarkoitetaan munuaisten vajaatoimintaa. Diabeettinen nefropatia on yleistä ja on havaittavissa 20-30% tyypin 1 diabeetikoista 15 sairausvuoden jälkeen. Diabetes on nykyisin maassamme suurin munuaissiirron yksittäinen syy. Nefropatian riskitekijöitä ovat mm. huono glukoositasapaino, kohonnut verenpaine, hyperlipidemia ja tupakointi. Taudin kehitystä voidaan estää tai ainakin hidastaa keskittymällä riskitekijöiden hoitoon. Nefropatia alkaa yleensä mikroalbuminurialla, joka kehittyy proteinuriaksi ja lopuksi etenee munuaisten vajaatoiminnaksi. Pitkälle kehittynyt munuaisvajaatoiminta vaatii keuhkomunuaishoitoa tai munuaissiirron. Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta on vähentynyt viime vuosikymmenien aikana.

##### Sydän ja verisuonitaudit

Sepelvaltimo tauti on hyvin yleinen diabeetikoiden keskuudessa. Sen riskitekijöitä ovat tupakointi, kohonnut verenpaine ja dyslipidemiat, joista ainakin kohonnutta verenpainetta ja dyslipidemioita esiintyy diabeetikoilla enemmän kuin muulla väestöllä. Eurooppalaisessa väestössä diabeetikon



riski sairastua sepelvaltimotautiin on 3-5 -kertainen ei-diabeetikoihin verrattuna. (Perk J ym. 2012). Sepelvaltimotauti tai sydäninfarkti ei kuulu lasten tai nuorten sairauksiin, mutta riski sairastua niihin kehittyy ajan myötä. Riskejä lisää tyypin 1 diabeetikoilla erityisesti mikroalbumiuria tai nefropatia. Diabeetikoilla on myös kohonnut riski aivoverenkiertohäiriöihin, joka on noin 2-4 kertainen muuhun väestöön verrattuna (Aivoinfarkti: Käypä hoito -suositus 2020).

### 3. Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineistona on kaikki TYKS:ssä hoidossa olevat T1D:ta sairastavat 1-16-vuotiaat lapset ja nuoret. Heistä kerättiin vuosikontrolliin kuuluvat laboratoriokokeet ja antropometriset mittaukset vuodelta 2018, ja koko aineisto kerättiin sähköisistä sairauskertomuksista retrospektiivisesti. Tutkimuksella on VSSHP:n lupa, nro T08/030/18.

Vuosikontrollin arvot ja tulokset poimittiin TYKS:n potilastietojärjestelmästä (Uranus), laboratoriojärjestelmästä (Weblab) ja Pediator-kasvuseurantaohjelmasta. Kerätyt tiedot olivat syntymäaika, sukupuoli, insuliinihoitomuoto (monipistos/pumppu), diabeteksen diagnosointipäivä, laboratoriotulosten määrittäminen, muut mahdolliset autoimmuunisairaudet, muu lääkitys, pituus, paino, ISO-BMI, HbA1c, kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, HDL-kolesteroli, HDL:n osuus kokonaiskolesterolista ja triglyseridit.

Paino ja pituus poimittiin vuosikontrollia lähimmästä mittauspisteestä, joka useimmiten oli muutaman päivän sisällä vuosikontrollista. ISO-BMI laskettiin käyttämällä terveysportin ISO-BMI-laskuria. Potilastiedoista poimittiin myös pitkäaikaissairaudet, joihin sisältyy mm. autoimmuunitapahtumat. Sairastetut kuukaudet laskettiin mittauspäivän ja diabeteksen diagnosointipäivän erotuksena.

Tutkimuksessa tiedot kerättiin ja analysoitiin käyttämällä JMP 15 PRO - ja SAS -ohjelmaa. Tutkimuksen aluksi tarkasteltiin muuttujista yksiulotteisia jakaumia kokonaiskuvan saamiseksi, jonka jälkeen jatkuvien muuttujien välistä lineaarista yhteyttä tarkasteltiin Pearsonin korrelaatiokertoimien avulla ja luokallisten muuttujien välistä yhteyttä tarkasteltiin Khiin neliö riippuvuustestillä.

Lopuksi HbA1c:n yhteyttä muihin muuttujiin tarkasteltiin lineaarisen regressiomallin avulla. Selittäväksi muuttujiksi valittiin ne muuttujat, jotka olivat yhteydessä vastemuuttujaan aiempien assosiaatioanalyysien perusteella, mutta joiden välillä ei esiintynyt multikolineaarisuutta. Mallin sopivuus valmistettiin tarkastelemalla residuaaleja. Tilastollisesti merkitsevästä rajana tutkimuksessa pidettiin p:n arvoa 0,05.

### 4. Tulokset

Aineistoon tuli mukaan 240 T1D-lastia ja -nuorta, joista 138 oli poikia ja 105 oli tyttöjä. 83:lla hoitomuotona oli pistoshoito ja 159:llä pumppuhoito. Valtaosalla (n=175, 72.9%) oli käytössä jatkuva verensokerin seurantalaitte Freestyle Libre. T1DM diagnosointiin keskimäärin 6,1 -vuotiaana ja tutkimushetkellä he olivat iältään keskimäärin 13,13-vuotiaita, mutta iät eivät noudattaneet normaalijakaumaa (Saphiro-Wilksin W testi  $p < 0.001$ ). ISO-BMI:n mediaani oli 22.8

kg/m<sup>2</sup> (Q1[20,75]; Q3[26,15]), eivätkä tulokset eivät noudattaneen normaalijakaumaa (Saphiro-Wilksin W testi p<0.001). Tutkittavista 71 oli ylipainoisia tai lihavia (30%; n=31 tyttöä, n=40 poikaa) (ISO-BMI >25) ja 27 oli lihavia (ISO-BMI >30). ISO-BMI:ssä ei havaittu eroavaisuutta sukupuolten välillä.

Seitsemällä pojalla ja 10 tytöllä oli autoimmuuni-kilpirauhastulehdus ja kolmella pojalla ja viidellä tytöllä oli keliakia. Sairastettujen kuukausien määrällä ei todettu tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä tutkimuksen muihin muuttujiin.

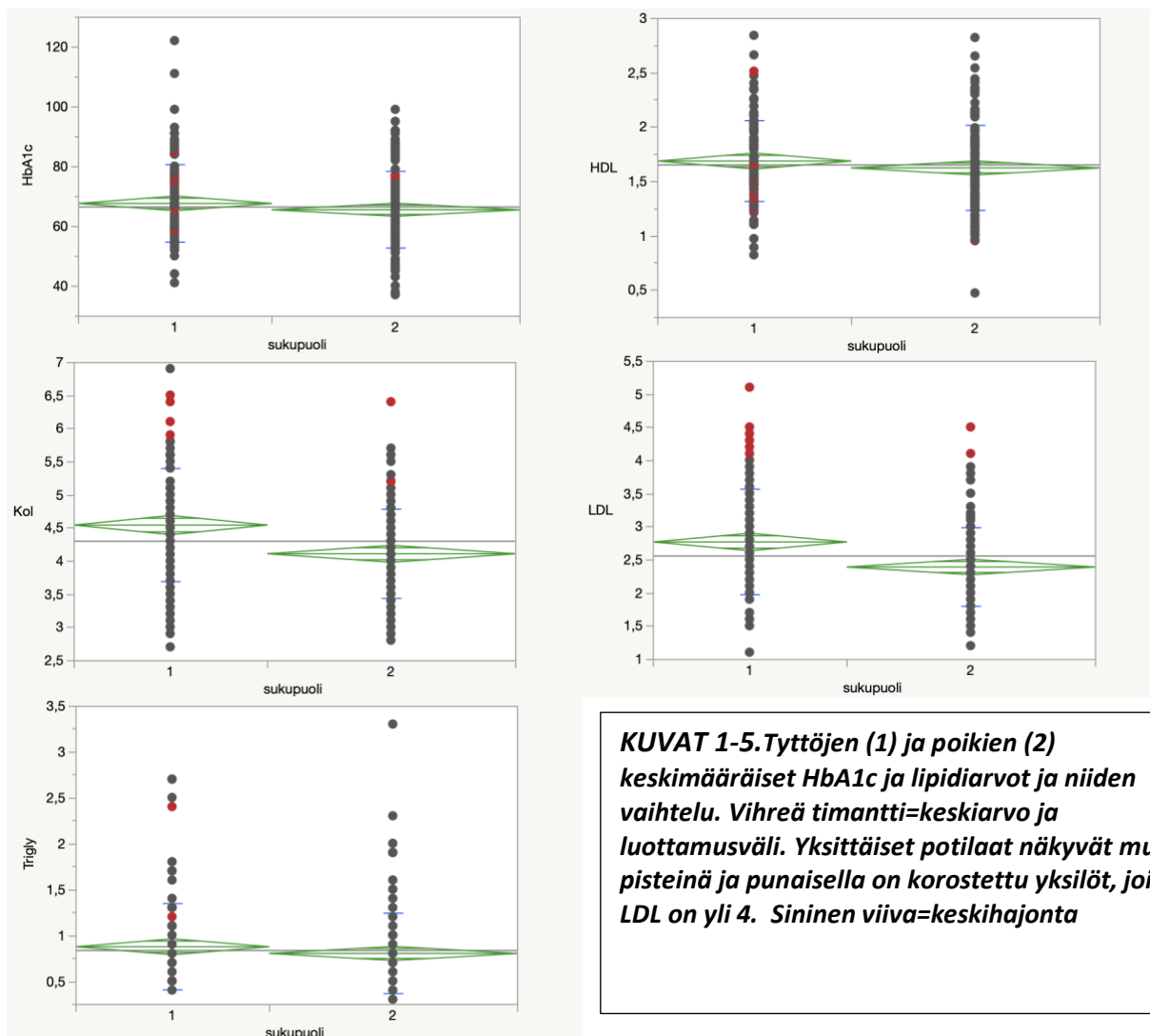
#### 4.1 Dyslipidemia

LDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo (2,56 mmol/l, mediaani 2,4 mmol/l) oli korkeampi kuin tämän hetkessä Käypä Hoito -hankkeessa suositellaan diabeetikoille (TAULUKKO 1). Mikäli tutkittavilla on muita riskitekijöitä sydän- ja verisuonitauteihin, hoitosuositusten mukaan LDL-pitoisuuden tulisi olla <1,8 mmol/l. HDL (keskiarvo 1,65 mmol/l, mediaani 1,6 mmol/l) ja kokonaiskolesteroli (keskiarvo 4,3 mmol/l, mediaani 4,2 mmol/l) sekä triglyseridit (keskiarvo 0,84 mmol/l, mediaani 0,70 mmol/l) olivat otoksessa keskimäärin viitearvojen puitteissa.

Arvo	Keskiarvo	Keskihajonta	Mediaani	Q1	Q3	Viitearvot
<b>HbA1c</b>	<b>66,55</b>	<b>12,90</b>	<b>66,00</b>	<b>58,00</b>	<b>73,00</b>	<b>&lt;53%</b>
<b>Kol</b>	<b>4,30</b>	<b>0,77</b>	<b>4,20</b>	<b>3,70</b>	<b>4,80</b>	<b>&lt;5,0mmol/l</b>
<b>LDL</b>	<b>2,56</b>	<b>0,71</b>	<b>2,40</b>	<b>2,10</b>	<b>3,00</b>	<b>&lt;2,5mmol/l</b>
<b>HDL</b>	<b>1,65</b>	<b>0,38</b>	<b>1,60</b>	<b>1,39</b>	<b>1,88</b>	<b>&gt;1,00mmol/l</b>
<b>Trigly</b>	<b>0,84</b>	<b>0,44</b>	<b>0,70</b>	<b>0,5</b>	<b>1,00</b>	<b>&lt;1,7mmol/l</b>
<b>HDL/Kok-Kolx100%</b>	<b>38,8</b>	<b>9,17</b>	<b>39</b>	<b>32</b>	<b>45</b>	<b>-</b>
<b>iso-BMI</b>	<b>23,68</b>	<b>4,17</b>	<b>22,80</b>	<b>20,75</b>	<b>26,15</b>	<b>18.5-25</b>

**TAULUKKO 1. Tutkittavien HbA1c, lipidien ja BMI:n keskimääräiset arvot ja vaihtelu**

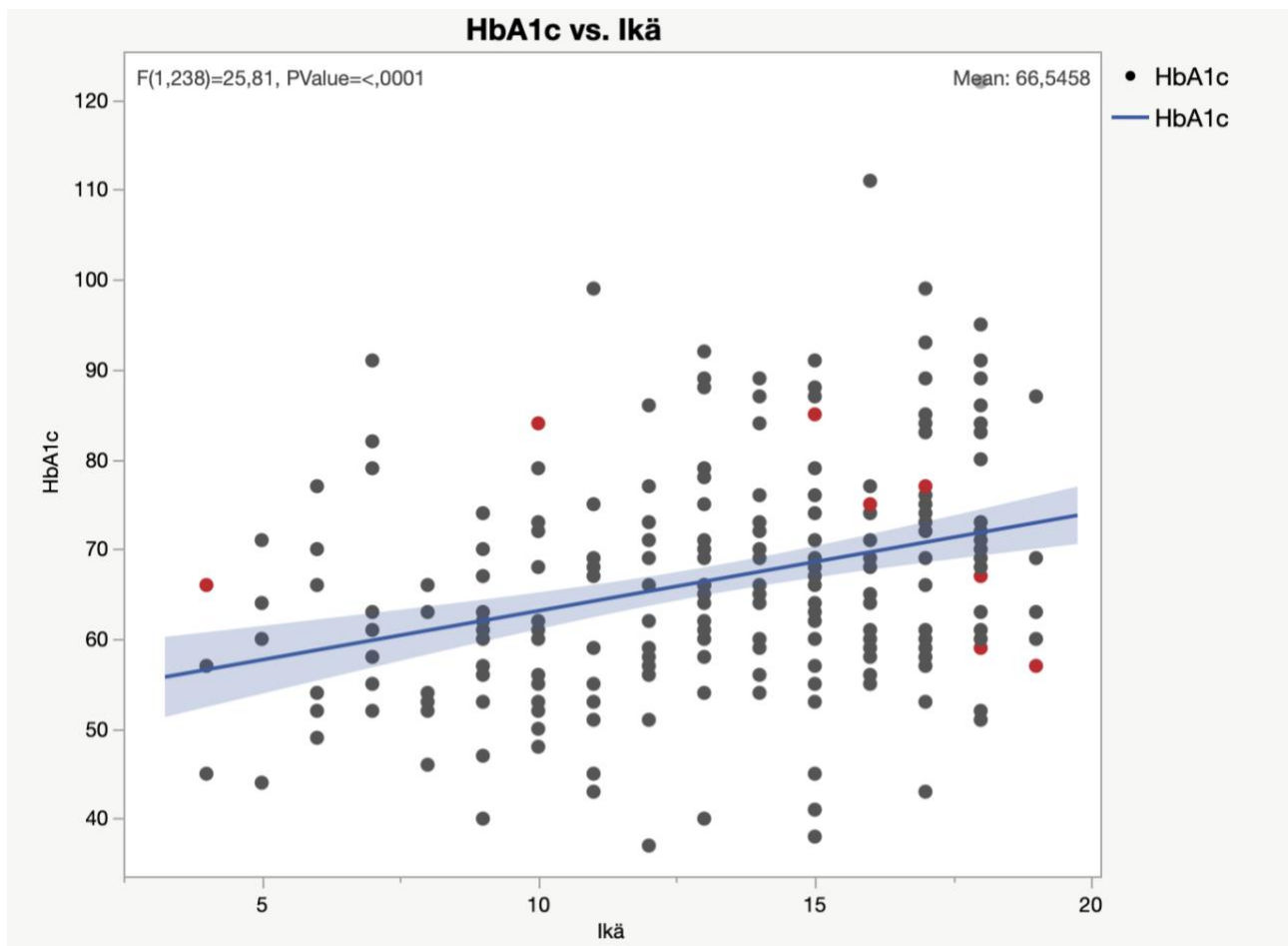
Tytöillä oli poikia korkeampi LDL-kolesteroli- (2,77 mmol/l 95%CI[2,64, 2,91] vs. 2,395 mmol/l 95%CI [2,94, 2,49]) ja kokonaiskolesterolipitoisuus 4,54 mmol/l 95%CI [4,40, 4,69] vs. 4,11 mmol/l 95%CI [3,99, 4,24]) (p<0.0001) (KUVAT 1-5). Tutkittavista 25:llä LDL oli yli 3.5 mmol/l ja 10:llä yli 4.0 mmol/l.



#### 4.2 Hoitotasapaino

HbA1c:n keskiarvo oli 66,4 mmol/mol (SD 12,9 mmol/mol, mediaani 66,0 mmol/mol, Q1[58]; Q3[73], TAULUKKO 1). 209 tutkittavalla eli 87,1%:llä arvo oli >53 mmol/mol eli valtaosalla otoksen potilaista diabeteksen hoitotasapaino ei ollut hyvä.

Tutkimuksessa tarkasteltiin eri muuttujien yhteyksiä HbA1c:n arvoon. Sukupuolten välillä ei HbA1c:ssä ollut tilastollisesti merkitsevää ero. Muuttujista ikä, kokonaiskolesteroli ja HDL:n osuus kokonaiskolesterolista olivat tilastollisesti merkittävästi yhteydessä HbA1c:hen, ja niiden välillä ei esiintynyt multikolinearisuutta. HbA1c nousi tutkittavien iän myötä ( $r=0,31277$ ,  $p<0.001$ , KUVA 1). Mitä korkeampi kokonaiskolesteroli potilaalla oli, sitä korkeampi oli myös HbA1c ( $r=0.18940$ ,  $p=0.0032$ ), ja toisaalta, mitä suurempi oli HDL:n osuus kokonaiskolesterolista, sitä pienempi oli HbA1c ( $r=-0.21697$ ,  $p<0.001$ ).



**KUVA 6. HbA1c:n ja iän välinen suhde. Kukin tutkivattava on esitetty yhdellä pisteellä. Sininen viiva on korrelaatioviiva ja sävytetty alue vastaa 95% luottamusväliä.**

Pumppu- ja pistoshoidon välillä ei todettu merkitsevää eroa HbA1c:n suhteen, vaikka vaikutti siltä, että pumppuhoidossa olevat tutkittavat saavuttivat paremman HbA1c:n (pumppuhoito 65,6 mmol/mol, pistohoito 68,3 mmol/mol,  $p=0.14$ ). Vastaava ilmiö on havaittu myös aiemmissa tutkimuksissa (Johnson, S.R. ym. 2013).

Korrelaatiomatriksissa havaittiin tilastollisesti merkitseviä korrelaatiota monien eri muuttujien välillä. Korrelaatiokertoimet jäivät kuitenkin suurelta osin pieniksi eli muuttujien selitysasteet jäivät hyvin pieniksi. Merkittävimmät yhteydet havaittiin iän ja HbA1c:n välillä ( $r=0.31$ ,  $p<0.001$ , KUVAT 6 ja 7), iän ja triglyseridipitoisuuden välillä ( $r=0.25$ ,  $p<0.0001$ ), HbA1c:n ja triglyseridipitoisuuden välillä ( $r=0.21$ ,  $p=0.0015$ ) sekä HbA1c:n ja LDL:n ( $r=0.19$ ,  $p=0.0026$ ).

	<div> <div></div> <div>           Pearson Correlation Coefficients            Prob &gt;  r  under H0: Rho=0            Number of Observations         </div> </div>										
	Diagnosointi_ik_	Ik_	pituus	paino	Iso_BMI	HbA1c	Kol	LDL	HDL	Trigly	VAR19
Diagnosointi_ik_ Diagnosointi-ikä	1.00000 240	0.38595 <.0001 240	0.30222 <.0001 240	0.23866 0.0002 240	-0.04077 0.5322 237	0.18110 0.0049 240	-0.04809 0.4583 240	-0.01684 0.7952 240	-0.13125 0.0422 240	0.12370 0.0557 240	-0.07846 0.2259 240
Ik_ Ikä	0.38595 <.0001 240	1.00000 240	0.90010 <.0001 240	0.81256 <.0001 240	0.06994 0.2836 237	0.31277 <.0001 240	-0.02017 0.7559 240	0.00828 0.8985 240	-0.13864 0.0318 240	0.24876 <.0001 240	-0.09132 0.1584 240
pituus pituus	0.30222 <.0001 240	0.90010 <.0001 240	1.00000 240	0.84538 <.0001 240	0.09076 0.1637 237	0.28731 <.0001 240	-0.07131 0.2712 240	-0.03228 0.6187 240	-0.16009 0.0130 240	0.21928 0.0006 240	-0.09003 0.1644 240
paino paino	0.23866 0.0002 240	0.81256 <.0001 240	0.84538 <.0001 240	1.00000 240	0.54669 <.0001 237	0.30864 <.0001 240	0.02411 0.7102 240	0.08435 0.1928 240	-0.22974 0.0003 240	0.31769 <.0001 240	-0.20572 0.0014 240
Iso_BMI Iso-BMI	-0.04077 0.5322 237	0.06994 0.2836 237	0.09076 0.1637 237	0.54669 <.0001 237	1.00000 237	0.14123 0.0297 237	0.16433 0.0113 237	0.19849 0.0021 237	-0.14448 0.0261 237	0.20554 0.0015 237	-0.22341 0.0005 237
HbA1c HbA1c	0.18110 0.0049 240	0.31277 <.0001 240	0.28731 <.0001 240	0.30864 <.0001 240	0.14123 0.0297 237	1.00000 240	0.18940 0.0032 240	0.19321 0.0026 240	-0.06724 0.2995 240	0.24479 0.0001 240	-0.21697 0.0007 240
Kol Kol	-0.04809 0.4583 240	-0.02017 0.7559 240	-0.07131 0.2712 240	0.02411 0.7102 240	0.16433 0.0113 237	0.18940 0.0032 240	1.00000 240	0.89231 <.0001 240	0.36086 <.0001 240	0.26699 <.0001 240	-0.36156 <.0001 240
LDL LDL	-0.01684 0.7952 240	0.00828 0.8985 240	-0.03228 0.6187 240	0.08435 0.1928 240	0.19849 0.0021 237	0.19321 0.0026 240	0.89231 <.0001 240	1.00000 240	-0.02561 0.6930 240	0.32045 <.0001 240	-0.64866 <.0001 240
HDL HDL	-0.13125 0.0422 240	-0.13864 0.0318 240	-0.16009 0.0130 240	-0.22974 0.0003 240	-0.14448 0.0261 237	-0.06724 0.2995 240	0.36086 <.0001 240	-0.02561 0.6930 240	1.00000 240	-0.35262 <.0001 240	0.64527 <.0001 240
Trigly Trigly	0.12370 0.0557 240	0.24876 <.0001 240	0.21928 0.0006 240	0.31769 <.0001 240	0.20554 0.0015 237	0.24479 0.0001 240	0.26699 <.0001 240	0.32045 <.0001 240	-0.35262 <.0001 240	1.00000 240	-0.49874 <.0001 240
VAR19 HDL/kok-KOL x100%	-0.07846 0.2259 240	-0.09132 0.1584 240	-0.09003 0.1644 240	-0.20572 0.0014 240	-0.22341 0.0005 237	-0.21697 0.0007 240	-0.36156 <.0001 240	-0.64866 <.0001 240	0.64527 <.0001 240	-0.49874 <.0001 240	1.00000 240

**KUVA 7. Korrelaatiomatriksi, jossa ylin arvo  $r$ =korrelaatiokerroin, keskimäinen  $p$ =tilastollisesti merkitsevyys ja alin  $n$ =testattujen määrä**

## 5. Pohdinta

Tässä tutkimuksessa selvitimme T1D lasten ja nuorten kolesteroliarvoja ja niiden yhteyksiä hoitotasapainoon ja -menetelmiin. Havaitsimme, että LDL-kolesterolipitoisuus (keskimäärin 2,56 mmol/l) on yli tämänhetkisten viitearvojen (<2,5 mmol/l). Kohonneeseen LDL-pitoisuuteen tulisi ensisijaisesti puuttua elämäntapa interventioilla, eli liikunnalla ja ruokavaliolla, ennen mahdollista lääkitystä. Tämänhetkisten käypä hoito -suositusten mukaan T1D lapsilla tulisi LDL:n ylittäessä 4.0 mmol/l harkita kolesterolilääkityksen aloittamista. Tutkituista 10:llä LDL oli yli 4,0 (4,2%), heistä kenelläkään ei ollut tutkimus hetkellä aloitettu statiinilääkitystä. Diabetes on merkittävä kardiovaskulaarisairauksien riskitekijä, joten diabeetikkojen kolesteroliarvoja tulee hoitaa terveitä lapsia herkemmin myös statiinilla. Koko aineistosta kahdella potilaalla oli aloitettu statiinilääkitys.

Toisella heistä oli todettu Familiaarinen hyperkolesterolemia ja toisella idiopaattinen dyslipidemia. Edellä mainittujen tutkittavien kolesterolipitoisuudet olivat alle 4 mmol/l (toisella 2,7 mmol/l ja toisella 3,0 mmol/l) kertoen statiinilääkityksen hyvästä tehosta. Vaikka kolesterolia alentavista lääkkeiden hyödyllisyydestä diabeetikkolapsilla ja -nuorilla ei ole vielä paljoa pitkäaikaisdataa, varhainen lääkeyksityksen aloittaminen on elintärkeää potilaille, joilla selvän dyslipidemian diagnoosi täyttyy. Varhaisella lääkeinterventiolla on merkitystä lapsen tulevaisuuden terveyden kannalta.

Tutkimuksessa havaittiin ero tyttöjen ja poikien kokonaiskolesteroli- ja LDL-pitoisuuksissa. Myös terveillä lapsilla ja nuorilla on havaittu samankaltainen sukupuoliero, minkä syy on jäänyt epäselväksi. (Niinikoski H ym. 2007).

Tiedetään jo entuudestaan, että diabeetikoilla on kohonnut LPL:n eli lipoproteiini-lipaasin aktiivisuus. Tämä johtaa kohonneisiin triglyseridi- sekä erityisesti HDL-pitoisuuksiin. LPL:n toiminta on insuliinista riippuvaista, mikä selittää sen kohonneen aktiivisuuden diabeteksessa. Tutkimuksemme potilailla havaittiin edellä mainittuun sopien varsin korkeita HDL-pitoisuuksia, jonka osuus oli noin 40% kokonaiskolesterolista, kun vastaava osuus terveillä lapsilla on yleensä selvästi pienempi (Niinikoski H ym. 2007). Korkeaa HDL:n pitoisuutta pidetään sydän- ja verisuonitautelta suojaavana tekijänä. Epäselvää kuitenkin vielä on, onko korkeista HDL:n arvoista diabeetikoille suojaavia vaikutuksia.

HbA1c:n keskiarvo (66,4 mmol/mol) oli 25,2% yli tämän hetkisen diabeetikkojen tavoitetason. Näin ollen hoitotavoite ei toteudu suurella osalla T1D-potilaista. Diabeteksen hoito vaatii paljon vanhemmilta ja lapselta, koska verensokerin tarkkailu ja insuliinin annostelu edellyttävät ympärivuorokautista sitoutumista. Lapselta diabeteksen hoito vaatii paljon omahoitovaroja ja edelleen enenevästi, kun lapsi alkaa ottamaan itse vastuuta sairautensa hoidosta. Tämä huomioon ottaen ei ole yllätys, että tutkimuksessa löydettiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio HbA1c:n ja iän välillä. Yksi tämän syistä on varmasti se, että iän karttuessa potilas on enemmän itse vastuussa hoidostaan kuin nuorempana. Murrosikä vaikeuttaa hoitoa monella tavalla. Uudenlaiset ympäristöt, muuttuneet asenteet ja erilaiset virikkeet tulevat lapsen elämään yhä vahvemmin. On esimerkiksi tilanteita, joiden johdosta nuori ei suostu pistämään insuliinia vatsaan ruokailun yhteydessä, koska on kokenut sen noloksi. Murrosiässä hetkessä eläminen on vahvasti läsnä, mikä saattaa näkyä lääkeyksityksen unohteluna tai tarpeena jopa kokonaan laiminlyödä diabeteksen hoito tai jopa kieltää sairaus kokonaan. Lapset ja nuoret ei välttämättä pysty suhteuttamaan hoidon tärkeyttä ja ymmärtämään mahdollisten komplikaatioiden vaikeutta. Komplikaatioita ei välttämättä tule lyhyellä tähtäyksellä, mutta hyvä hoitotasapaino on ehdoton edellytys sille, että potilas pystyy välttämään komplikaatiota tulevaisuudessa.

Monet tekijät vaikuttavat hoitotasapainoon. Emme löytäneet mitään yksittäistä seikkaa, joka selittäisi huonoa hoitotasapainoa. Keskimäärin varsin kolesterolipitoisuuksista (42,1%:lla LDL oli  $\geq 2,5$  mmol/l) ja ylipainon suuresta esiintyvyydestä (30%:lla iso-BMI oli  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) voidaan kuitenkin päätellä, etteivät potilaiden elämäntavat tai liikuntatottumukset ole välttämättä optimaaliset. Tarkempien päätelmien tekeminen vaatisi kuitenkin lisää tietoon tutkittujen elämäntavoista, mukaan lukien liikuntatottumukset, ruokavalio ja unirytm.

Myös mielenterveydellä voi olla suuri merkitys hoitomyöntyvyyteen. Diabetes on kuitenkin mukana lapsen koko elämän ajan ja tämä on usein henkisesti kuluttavaa. Isoissa

verrokkitutkimuksessa on kuitenkin todettu, ettei T1D potilailla ole tilastollisesti merkitsevästi enemmän mielenterveysongelmia kuin muilla tutkimuksissa olleilla. (Sivertsen B ym. 2014)

Hoitomuotojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa HbA1c:ssä, joskin pumppuhoitolasten HbA1c oli hieman monipistoslasten vastaavaa pienempi (ero 4,5%; pumppuhoito 65,6 mmol/mol vs. pistohoito 68,3 mmol/l,  $p=0.14$ ). Aiemmissä tutkimuksissa on todettu pumppuhoidon olevan hieman pistohoittoa parempi, näytönaste ei kuitenkaan ole vahva, mutta tulos on ollut tilastollisesti merkitsevä (Yeh HC ym. 2012). Pumppuhoitomuoto on kehittynyt nopeasti ja suurin osa pumppuhoitolaitteista on nykyään yhä huomaamattomia eivätkä ne haittaa normaalia elämää juuri lainkaan. Diabeteksen hoidossa hoitotasapainotrendi on ollut viime aikoina koheneva ja nykyään ymmärretään yhä paremmin hoidonohjauksen merkitys diabeteksen hoidossa. Vahvaa tutkimusnäyttöä on myös siitä, että jatkuvat glukoosinkontrollointilaitteet parantavat hoitotasapainoa.

Mitä tulisi tehdä, jotta hoitoa saataisiin parannettua? Ensisijaista lasten kohdalla hoitotasapainon parannuksessa on hoidonohjaus ja lapsen motivointi. Hoidonohjaus on tärkeää sekä lapselle että vanhemmille. Diabeetikon ruokavalio ei ole normaalista ruokavaliosuosituksista poikkeava, mutta tärkeää toisaalta on se, että diabeetikko hallitsee hiilihydraattilaskennan ja sen mukaisen insuliiniannostelun. Rasvojen laatu vaikuttaa kolesteroliarvoihin, joten terveellisiä kasviperäisiä rasvoja ja öljyjä tulisi suosia. Ruokailut tulisi järjestää säännöllisesti, mikä voi olla etenkin murrosiässä olevalle hyvin hankalaa. Pienten evästen ja makeisten napostelu siellä täällä aiheuttaa verensokerin vuoristoratamaisia vaihteluja ja pidemmällä aikavälillä johtaa huonoon hoitotasapainoon. Hyvään ruokavalioon yhdistettynä säännöllinen liikunta ja sen tuomat hyödyt, muun muassa vähentynyt insuliiniresistenssi ja sen verensokeria alentava vaikutus, parantaisivat hoitotasapainoa ja samalla saataisiin positiivinen vaikutus kolesteroliarvoihin.

## 6. Lopuksi

Tutkimuksen lähtökohtana oli selvittää diabeetikolasten kolesterolipitoisuuksia ja miten niitä voitaisiin selittää. LDL-kolesterolipitoisuus oli keskimäärin yli diabeetikkojen suosituksen. LDL- ja kokonaiskolesteroli olivat, aiempia tutkimustuloksia myötäillen, tytöillä tilastollisesti korkeammat kuin pojilla. Kymmenellä potilaalla eli 4.2%:lla tutkittavista LDL-kolesterolipitoisuus oli yli 4.0 mmol/l. Hoitosuositusten mukaan tällöin tulee harkita statiinilääkitystä, ellei ruokavaliolla tai liikunnan lisäämisellä saada riittävää vaikutusta kolesteroliarvoihin. Tutkittavista 87.1%:lla HbA1c yli diabeetikkojen tavoitteen <53 mmol/mol ja mitä vanhempi potilas oli, sitä huonompi hoitotasapaino hänellä keskimäärin oli.

## Lähteet

Aivoinfarkti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. <http://www.kaypahoito.fi>

American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management. Diabetes Care. 2017 Jan;40(Suppl 1):S33-S43.

Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):542-51.

Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):198-208.

Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes*. 2005 Feb;54(2):563-9.

Harjutsalo V, Reunanen A, Tuomilehto J. Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring. *Diabetes*. 2006 May;55(5):1517-24.

Henricsson M, Nilsson A, Groop L ym. Prevalence of diabetic retinopathy in relation to age at onset of the diabetes, treatment, duration and glycemic control. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:523-7

International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1583-91.

Insuliinipuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020. Saatavilla Internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Johnson, S.R., Cooper, M.N., Jones, T.W. et al. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case–control study. *Diabetologia* 56, 2392–2400 (2013).

Knerr I, Dost A, Lepler R, Raile K, Schober E, Rascher W, Holl RW; Diabetes Data Acquisition System for Prospective Surveillance (DPV) Scientific Initiative Germany and Austria. Tracking and prediction of arterial blood pressure from childhood to young adulthood in 868 patients with type 1 diabetes: a multicenter longitudinal survey in Germany and Austria. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):726-7.

Niinikoski H, Lagström H, Jokinen E ym. Impact of Repeated Dietary Counseling Between Infancy and 14 Years of Age on Dietary Intakes and Serum Lipids and Lipoproteins. *Circulation*. 2007;116:1032–1040

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012

Ravitsemustiede, 8. uudistettu painos, Duodecim 2021.



Sivertsen Børge,corresponding author Keith J Petrie, Ane Wilhelmsen-Langeland, and Mari Hysing. Mental health in adolescents with Type 1 diabetes: results from a large population-based study. BMC Endocr Disord. 2014; 14: 83

Yeh HC, Brown TT, Maruthur N ym. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:336-47